



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**LINFOMA CUTÂNEO NÃO EPITELIOTRÓPICO EM UM CÃO PASTOR  
ALEMÃO – RELATO DE CASO**

Rafael de Lima Ferreira

**Areia, 2015**



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**LINFOMA CUTÂNEO NÃO EPITELIOTRÓPICO EM UM CÃO PASTOR  
ALEMÃO – RELATO DE CASO**

Rafael de Lima Ferreira

Trabalho de conclusão de curso realizado apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária pela Universidade Federal da Paraíba, sob orientação do Prof. Dr. Márcio de Castro Menezes.

**Areia, 2015**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**  
**FOLHA DE APROVAÇÃO**

Rafael de Lima Ferreira

Título: Linfoma cutâneo não epiteliotrópico em um cão pastor alemão – Relato de caso.

Trabalho de Conclusão de Cursos apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em **Medicina Veterinária**, pela Universidade Federal da Paraíba.

Aprovada em:

Nota:

**Banca Examinadora**

---

Prof. Dr. Márcio de Castro Menezes, UFPB, Orientador

---

Profa. Dra. Vanessa Martins Fayad Milken, UFPB, Membro Titular

---

M V Harlan Hallamys de Lima Nascimento, UFPB, Membro Titular

## **AGRADECIMENTOS**

Folheando meu histórico, é muito interessante perceber que a cada disciplina, a cada período, a cada ano, algo nos marca. Não importa a grandeza, algumas lembranças trazem largos sorrisos, outras nos recordam momentos desesperadores... Uma verdadeira miscelânea de emoções e sensações.

A cada disciplina, a cada mestre, professor ou doutor que ministrou, algum ensinamento em mim fincou. Seja o conhecimento específico da área, a experiência profissional ou a inspiração pessoal. Fato é que despertou em mim o gnosticismo. E eu só tenho a agradecer a todos eles.

Ao término de mais uma etapa da minha vida, minha total gratidão aos meus “companheiros de guerra”, meus amigos e familiares, meus professores, em especial ao meu orientador, professor, amigo e exemplar profissional, Márcio Menezes - muito obrigado!

Nesta longa e intensa jornada, aprendi que algo só vale a pena quando trás uma lição, algum conhecimento. Hoje, tenho a plena convicção e certeza da valia de toda minha graduação – não faria absolutamente nada diferente!

Feliz com a vida, feliz comigo mesmo, feliz em poder compartilhar esse momento realizador e gratificante.

“A fé enche a vida de esperança

Na infinita aliança

Traz confiança ao caminhar

E a gente romeira, valente e festeira

Segue a acreditar...”

(G.R.E.S. Imperatriz Leopoldinense, 2010)

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> Classificação citológica de LNH canino de Kiel, Working Formulation e REAL.....	19
<b>Tabela 2</b> Sinais Clínicos e Achados de Exame Físicos em Cães com Linfomas Extranodais.....	21
<b>Tabela 3</b> Caracterização e sinais clínicos dos subtipos de linfomas epiteliotrópicos em cães.....	22
<b>Tabela 4</b> Caracterização histológica do LCNH cutâneo de apresentação (1) Vasotrópica e Vasoinvasivo e (2) Intravascular.....	23
<b>Tabela 5</b> Sistema de Estadiamento TNM para Cães e Gatos com Linfoma.....	25
<b>Tabela 6</b> Distúrbios e diagnósticos diferenciais que podem se confundidos com o linfoma canino.....	26

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Região inguinal apresentando aumento de volume tegumentar de maneira difusa, hiperêmico, de formato “serpentiforme”.....	30
<b>Figura 2</b> Região cervical e torácica após tricotomia, demonstrando a gravidade e extensão das lesões “serpentiformes”.....	31
<b>Figura 3</b> Avaliação histopatológica. Grande quantidade de linfócitos atípicos difusos na região dérmica, com perda as estruturas dérmicas e epiderme íntegra.....	33

## **RESUMO**

FERREIRA, Rafael de Lima, Universidade Federal da Paraíba, Fevereiro de 2015.

### **Linfoma cutâneo não epiteliotrópico em um cão pastor alemão – Relato de Caso.**

Orientador: Prof. Dr. Márcio de Castro Menezes.

As neoplasias correspondem a uma proliferação desordenada e acelerada de diversos tipos celulares. Em cães, as manifestações cutâneas são as mais comuns (cerca de 30 a 40%), e o linfoma é considerado o principal tumor hematopoiético que acomete os cães. O linfoma cutâneo, entretanto, é uma manifestação extremamente rara e de prognóstico reservado, que pode ser classificado histologicamente nas formas não-epiteliotrópica ou epiteliotrópica. Este relato descreve um caso de linfoma cutâneo não-epiteliotrópico em um cão, macho, 9 anos de idade, de raça pastor alemão, levado para consulta no Hospital Veterinário do CCA da UFPB. O animal apresentava um aumento de volume repentino na pele de aproximadamente 15 dias, perde de apetite, emagrecimento progressivo e desânimo profundo. Na avaliação clínica, verificou-se uma tumefação tegumentar de maneira difusa, hiperêmica, de formato “serpentina” na região abdominal, cervical e torácica. Exames de citologia aspirativa, biopsia incisional, hemograma, radiografia torácica e ultrassonografia abdominal foram realizados. Após análise dos exames e principais achados histopatológicos, de acordo com a classificação histológica dos linfomas preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), determinou-se o diagnóstico de linfoma tegumentar não epiteliotrópico. Um tratamento quimioterápico agressivo foi indicado de acordo com o protocolo de Madison-Wisconsin, porém, devido a gravidade do caso e o avanço da neoplasia, o proprietário decidiu não tratar o animal, pois o mesmo teve uma piora do quadro, vindo a óbito em um período de 30 dias.

**Palavras-chave:** Linfossarcoma; Pele; Neoplasia; Cão.



## **ABSTRACT**

FERREIRA, Rafael de Lima, Universidade Federal da Paraíba, Fevereiro de 2015.

### **Cutaneous not epitheliotropic in a German Shepherd Dog – Case Report.**

Leader: Prof. Dr. Márcio de Castro Menezes.

Neoplasms correspond to a disorderly and accelerated proliferation of several cell types. In dogs, the cutaneous manifestations are most common (about 30 to 40%), and the lymphoma is considered the main hematopoietic tumor that affects dogs. The cutaneous lymphoma, otherwise, is an extremely rare manifestation with poor prognosis, which can be histologically classified in non-epitheliotropic or epitheliotropic forms. This report describes a case of cutaneous lymphoma non-epitheliotropic in a male, dog, 9 years old, German Shepherd breed, taken for inspection at the Veterinary Hospital of the CCA UFPB. The animal had a sudden increase in volume in the skin of approximately 15 days, lost of appetite, progressive weight loss and deep dismay. In the clinical evaluation, there was a diffuse swelling cutaneous, hyperemia, in a "serpentine" format in the abdomen, neck and chest. Aspiration cytology, incisional biopsy, blood count, chest radiograph and abdominal ultrasound were performed. After analyzing the tests and main histopathological findings, the histological classification of lymphomas was performed as recommended by World Health Organization (WHO) and it was determined the diagnosis of a non epitheliotropic cutaneous lymphoma. Aggressive chemotherapy was indicated according to the Madison-Wisconsin protocol, however, due the severity of the case and the advancement of the neoplasia, the owner decided not to treat the animal. It had a worsening of symptoms, ultimately, the animal come to death in a period of 30 days.

**Keywords:** Lymphosarcoma; Skin; Neoplasm; Dog.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>13</b>
2.1 As neoplasias .....	13
2.2 Anatomia e fisiologia do sistema linfático .....	13
2.3 Os linfócitos .....	14
2.4 Epidemiologia do linfoma.....	15
2.5 Etiologia do linfoma .....	16
2.6 Classificação e sinais clínicos .....	17
2.7 Diagnóstico .....	24
2.8 Diagnóstico diferencial .....	26
2.9 Tratamento .....	27
2.10 Prognóstico .....	29
<b>3. RELATO DE CASO .....</b>	<b>30</b>
<b>4. DISCUSSÃO .....</b>	<b>34</b>
<b>5. CONCLUSÃO .....</b>	<b>37</b>
REFERÊNCIAS .....	38

## 1. INTRODUÇÃO

As neoplasias correspondem a uma proliferação desordenada e acelerada de diversos tipos celulares, acometendo animais de todas as faixas etárias e ambos os sexos. Em cães, as manifestações cutâneas são as mais comuns e representam aproximadamente de 30 a 40% de todas as afecções tumorais da espécie (FONTAINE et al., 2009; GONÇALVES, 2010; RASSNICK, 2010).

Linfomas ou linfossarcomas são neoplasias hematopoiéticas de origem linfocítica caracterizadas pela multiplicação clonal de linfócitos malignos e evolução rápida. Comumente originados em órgãos linfoides sólidos, como timo, baço, fígado, linfonodos e medula óssea, estes podem se desenvolver praticamente em qualquer órgão do corpo através da migração linfocitária (VAIL; YONG, 2007; DALECK, 2009; COUTO, 2010).

Nos animais domésticos, os linfomas se apresentam similares ao do tipo não-Hodgkin, de acordo com a terminologia humana (TESKE, 1997; FOURNELL-FLEURY et al., 2002). A Organização mundial de saúde (OMS) classifica anatomicamente os linfomas em multicêntrico, alimentar, cutâneo, mediastínico e extranodal, sendo a apresentação multicêntrica a de maior ocorrência (FAN; KITCHEL, 2002; MORENO, 2005).

A manifestação cutânea é pouco comum e corresponde entre 3 e 8% dos linfomas que acomete os cães. Esta pode apresentar-se de forma primária ou concomitante a um linfoma disseminado (MACHICOTE; GONZÁLES, 2008; FONTAINE et al., 2009).

Os animais adultos e idosos (entre cinco e 11 anos) são os mais acometidos, sendo as raças de cães: Cocker Spaniel, Bulldog Inglês, Golden Retriever, Pastor Alemão e Boxer os que apresentam maior incidência de casos na forma cutânea, não havendo relação com a predisposição de gênero (RODIGHERI et al., 2007; DALECK, 2009).

Segundo Scott (1995) e Cardoso (2004), a apresentação é variável e depende de sua classificação histológica e imunomorfológica. Histologicamente, o linfoma cutâneo pode ser classificado em forma não-epiteliotrópica ou epiteliotrópica.

Os sinais clínicos são inespecíficos e não patognomônicos (FOURNEL-FLEURY, 1994). Macroscopicamente as lesões em pele podem ser focais ou multifocais e generalizadas, na forma de placas ou nódulos ulcerados e eritrodermia esfoliativa, acompanhados ou não de áreas alopécicas, seborreia e prurido variável. Podem estar presentes úlceras e despigmentação mucocutânea, principalmente em mucosa oral e conjuntival (SCOTT, 1995; DALECK, 2009).

Este presente trabalho teve como objetivo relatar um caso clínico de linfoma cutâneo não epiteliotrópico diagnosticado no Hospital Veterinário Universitário da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Areia – PB.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 AS NEOPLASIAS**

As neoplasias constituem um grupo de importantes doenças que afetam os animais domésticos, sendo uma das principais causas de morte nessas espécies. Estima-se que um em cada dez animais possa vir apresentar algum tipo de neoplasia. Em cães, aproximadamente 80% delas são benignas e de causas e cursos variados (DOBSON; MORRIS, 2001; WITHROW, 2007; TRAPP et al., 2010).

Diversas manifestações neoplásicas afetam com maior frequência animais de determinada raça, espécie e sexo, sendo informações importantes para o auxílio diagnóstico (DALECK, 2009).

Os tumores de pele compreendem cerca de 30% a 40% entre todas as neoplasias caninas, sendo a manifestação mais frequente na espécie (RASSNICK, 2010). O histiocitoma cutâneo canino, o lipoma e o adenoma são as neoplasias mais comuns nos cães. Em sequência, destaca-se a alta incidência de mastocitoma cutâneo canino e dos diversos tipos de linfomas. Este último, comumente originados em órgãos linfoides e de apresentação variável, o linfoma é o principal tumor hematopoiético que acomete os cães (DOBSON; MORRIS, 2001; VAIL; YONG, 2007; COUTO, 2010).

### **2.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO SISTEMA LINFÁTICO**

O sistema linfático representa uma via acessória, composta de vasos e ductos, pela qual o fluido tecidual possa passar dos espaços intersticiais para a corrente sanguínea sob a forma de linfa (GUYTON; HALL, 2000; RODRIGUES, 2003; COLVILLE, 2010). Além disso, compreende estruturas de tecidos linfoides difundidos pelo organismo, como os linfonodos, baço, timo, tonsilas e o tecido linfoide associado ao intestino (GALT) (COLVILLE, 2010).

A linfa corresponde ao líquido intersticial em excesso, oriundo da corrente sanguínea, que é captado pelos pequenos capilares linfáticos, presentes praticamente em quase todos os tecidos do corpo (KOLB, 1984). Esta tem a capacidade de acarrear

nutrientes (proteínas e gorduras), hormônios e diversos elementos que se dissolveram no fluido tecidual junto ao plasma sanguíneo (COLVILLE, 2010).

O sistema linfático é também uma das principais vias para a absorção de nutrientes do trato gastrointestinal, principalmente pela absorção e transporte de gordura (GUYTON & HALL, 2000). Neste processo também pode ser incorporada as bactérias e outras partículas maiores, através de pressões do líquido intersticial, exercidas sobre as válvulas dos vasos linfáticos de alta permeabilidade, que se abrem para o interior dos capilares. E também sob a atividade da bomba linfática, que contribui com o fluxo da linfa em direção à corrente sanguínea (KOLB, 1984; GUYTON; HALL, 2000).

Os vasos linfáticos dos animais domésticos são interligados pelos nódulos linfáticos (linfonodos), que agem como estações de filtro e de defesa contra infecções (KOLB, 1984). Esses nódulos linfáticos são compostos por uma parte cortical e outra medular (AIRES, 1991).

A linfa, transportada pelos numerosos vasos linfáticos, chega inicialmente na porção marginal dos linfonodos, onde os inúmeros macrófagos que degradam os antígenos presentes nela. Em seguida, segue para porção cortical, composta por diversos folículos linfáticos com enorme quantidade de linfócitos B e saem dos linfonodos, através de vasos linfáticos, desembocando na circulação sanguínea (KOLB, 1984; GUYTON; HALL, 2000).

Os linfócitos B aumentam sua produção a partir do agravamento das infecções, por influência dos antígenos. Estes são encontrados primordialmente nos tecidos linfoides e raramente percorre a corrente sanguínea e linfática, diferentemente dos linfócitos T que normalmente são transportados com a linfa e capazes de ligar-se às células estranhas e destruí-las (KOLB, 1984; COLVILLE, 2010).

## 2.3 OS LINFÓCITOS

Os linfócitos são tipos de leucócitos oriundos de células-tronco linfoides da medula óssea e possuem um papel importante na defesa do organismo. Estes são classificados em B, T e NK (natural killers) e diferenciam-se quanto o local de maturação e função (LIPP, 2008). A maturação dos linfócitos B ocorre na medula óssea

e estes são capazes de produzir anticorpos através da sua diferenciação em plasmócitos, após o contato com o antígeno (FAN & KITCHEL, 2002).

Os linfócitos T tem sua maturação no timo, diferenciando-se em células T *helper*, T supressora e T citotóxico. O T *helper* participa da tipificação dos linfócitos B em plasmócitos e ativação dos macrófagos. As células T supressoras aceleram a resposta imune e induzem a inibição da resposta humoral e celular (VAIL; YONG, 2007; LIPP, 2008). Os T citotóxicos tem sua atuação sobre as células anormais, através da formação das perforinas (proteínas que provocam a formação de orifícios na membrana plasmática celular) ou através da indução do mecanismo de apoptose, provocando a lise das células (DHALIWAL et al., 2003).

Após a maturação, os linfócitos migram para os demais órgãos, como timo, baço, fígado, linfonodos, medula óssea e qualquer tecido do corpo (FAN; KITCHEL, 2002) e, através de eventos moleculares não totalmente esclarecidos, incluindo alterações genéticas, podem se transformar em células malignas e originar diversos tipos de linfomas no organismo (DHALIWAL et al., 2003).

## 2.4 EPIDEMIOLOGIA DO LINFOMA

O linfoma é a neoplasia hematopoiética mais comum nos cães, representando cerca de 80-90% das desordens proliferativas celulares dos tecidos hematopoiéticos e em torno de 5 a 10% de todos os tumores da espécie (CURIEL et al, 1998; VAIL, D. M. et al, 1998; CHUN, 2006; GONÇALVES, 2010).

Em cães, estima-se que a taxa de incidência anual de linfomas seja entre seis e 33 novos casos para cada 100.000 cães (TASKE, 1994; PASTOR et al., 2009; DALECK, 2009), podendo acometer cães de todas as faixas etárias, afetando comumente os animais de meia idade (entre seis e 11 anos), com algumas variações de acordo com a raça e tipo de linfoma, não demonstrando relação com a predisposição de gênero (RODIGHERI et al., 2007; GAMLEM et al., 2008; DALECK, 2009).

As técnicas de melhoramento genético têm reduzido a heterogeneidade gênica entre as raças caninas, o que tem aumentado a incidência de doenças genéticas associadas à raça, incluindo a suscetibilidade às neoplasias (BREEN et al., 2008).

A manifestação cutânea é pouco comum e corresponde de 3 a 8% dos linfomas que acomete os caninos (GONZÁLES, 2008), sendo as raças: Cocker Spaniel, Bulldog Inglês, Golden Retriever, Pastor Alemão e Boxer os que apresentam maior incidência (RODIGHERI et al., 2007; DALECK, 2009).

## 2.5 ETIOLOGIA DO LINFOMA

Similares ao do tipo não-Hodgkin humano (TESKE, 1997; FOURNELL-FLEURY et al., 2002), nos cães, esta neoplasia tem um aparecimento espontâneo e sua etiopatogenia ainda é desconhecida e considerada multifatorial (LIPP, 2008; TOMAS et al., 2011). Ao contrário do linfoma em felinos e bovinos, a etiologia do linfoma canino não é induzida ou associada à infecções virais (FIGHEIRA, 2000). Safran et al., (1992) isolou um retrovírus canino em um cão leucêmico, mas nenhuma correlação foi confirmada entre a leucemia e o linfoma.

A hereditariedade, fatores genéticos e fatores ambientais e químicos vêm sendo apontados como possíveis causas para o desenvolvimento do tumor (LAURIE et al., 2008; BRYAN et al., 2011), apesar que a exposição dos cães aos agentes químicos (como herbicidas de ácido fenoxiacético, clorofenóis, dioxinas), solventes orgânicos (como benzeno, bifenilas policloradas, clordanos), fármacos imunossupressores e aos fatores ambientais, como o cigarro, ainda não tenham sido comprovada e seja apenas associações com os estudos humanos (STAGNARO et al., 2001, 2004; YONG, 2007; DALECK, 2009).

A poluição, contudo, é um fator ambiental comumente associado ao aparecimento do Linfoma não Hodgkin, considerado um elemento de risco para diversos tipos de neoplasias devido a composição nociva de gases e aerossóis presentes no ar (FISHER, 2004; RAMIS et al., 2009; VIEL et al., 2011).

Compostos como o monóxido de carbono, óxidos de enxofre e nitrogênio, amônio, metano, ozônio, benzeno, os metais, entre outros, que podem ser inalados, ingeridos em água e alimentos contaminados ou absorvido diretamente pela pele, são capazes de reagir com o DNA celular tornando-o cancerígeno e mutável, devido sua genotoxicidade e carcionogenicidade (STAGNARO et al., 2001, 2004; PASTOR et al., 2009).



Modificações genéticas hereditárias ou adquiridas podem resultar na ativação de oncogenes (proto-oncogenes), no aumento da expressão gênica de células tumorais e também na inibição de genes supressores de tumor (p53), que propiciam o desenvolvimento do linfoma. (VAIL; YONG, 2007; DALECK, 2009; COUTO, 2010).

Klumb (2001) afirma que fatores que alteram a expressão do receptor das imunoglobulinas (BCR) – glicoproteínas que tem sua síntese e excreção realizada por células plasmáticas derivadas dos linfócitos B – e do receptor dos linfócitos T (TCR), podem resultar em uma produção exacerbada e na origem do linfoma. As causas genéticas são bem esclarecidas em estudos sobre os linfomas de origem humana, mas o mesmo não ocorre na oncogênese canina, que carece de mais pesquisas e informações que comprovem a semelhança entre ambas as espécies (THOMAS et al. 2003, 2011).

## 2.6 CLASSIFICAÇÃO E SINAIS CLÍNICOS

Em 1832 Thomas Hodgkin descreveu a primeira forma de linfoma do mundo, que ficou conhecida como doença de Hodgkin. Mais tarde, em 1963, Robert J. Lukes notou a necessidade de especificar o linfoma de Hodgkin, após a descoberta de outras descrições de linfomas (SCOTT, 1995).

Porém, outros tipos de linfomas não se encaixavam nesta classificação, foi então que Henry Rappaport, em 1956 e 1966, propôs a primeira categorização amplamente aceita de linfomas não-Hodgkin (LNH). A classificação de Rappaport, após sua divulgação em 1982, tornou-se a classificação padrão para estas neoplasias. Ele introduziu o termo LNH e caracterizou os linfomas em três graus (leve, moderado e severo), de acordo com o nível de agressividade (RAPAPORT et al., 1966; LENNERT et al., 1978; SCOTT, 1995).

Entretanto, com a descoberta de que o linfócito era uma célula de repouso esperando um estímulo de um antígeno para sua ativação e não uma célula terminal como se acreditava, caiu o conceito de diferenciação linfocitária e, com ele, a classificação de Rappaport, o que induziu a apresentação de novas seriações (MILITO, 2002).

No decorrer dos anos, diversas classificações então vêm sendo empregadas aos linfomas não-Hodgkin caninos na busca de um senso comum entre patologistas e

clínicos (MILITO, 2002). Atualmente, os linfomas podem ser classificados de acordo com sua morfologia celular, quanto à sua localização anatômica e tipificação imunomorfológica (MILNER et al., 1996; SEQUEIRA et al., 1999; CARDOSO, 2004).

Entre as classificações morfológicas atuais do linfoma, a Working Formulation, proposta pela primeira vez em 1982, sendo sua publicação mais recente em 2008, pela World Health Organization (WHO) e a classificação de Kiel (descritos na tabela 1), agrupa as diferentes formas de linfomas separadamente e são as mais utilizadas para o diagnóstico, grau de agressividade, prognóstico e tratamento na espécie canina (SUZANO, 2010).

Suzano (2010) caracterizou as células dos linfomas linfocíticos como pequenas de núcleos arredondados, tamanho aproximado de uma hemácia, com cromatina densa sem visualização de nucléolos e citoplasma escasso. O tipo celular dos linfomas centrolíticos sendo de dimensão pequena, com núcleo reduzido e clivado, aspecto desuniforme, cromatina densa e citoplasma escasso, correspondente às células pequenas clivadas.

Os linfomas centrocíticos-centroblásticos, equivalente ao misto de células pequenas e grandes células, ainda de acordo com Suzano (2010), integra um conjunto células biomórficas, compostos por células pequenas, semelhantes às células dos linfomas centrolíticos, e grandes células, similares às células dos centroblástico.

As grandes células, ou centroblástico, são tipicamente amplas, de núcleos proporcionais, periféricos e múltiplos, duas ou três vezes o tamanho de uma hemácia, com cromatina vesicular e citoplasma variável. Ainda, os linfobásticos, constituído por células pequenas arredondas ou ovaladas, sem visualização de nucléolos. E o linfoma anaplásico, sendo um conjunto de células grandes pleomórficas, de núcleo amplo e homogêneo, com cromatina afilada ou granular e citoplasma levemente basofílico (SUZANO, 2010).

Os primeiros estudos morfológicos realizados das células LNH caninos destacou a raridade dos linfomas de baixo grau de malignidade e, em particular, linfomas foliculares. No entanto, estes estudos, por vezes, diferem em relação à frequência de ocorrência dos diversos subtipos morfológicos, apesar de ser comum a predominância dos linfomas de alto grau em relação aos de baixo grau (TASKE, 1994, 1994b; FOURNEL-FLEURY, 2002; MILITO, 2002);

**Tabela 1 – Classificação citológica de LNH canino de Kiel e Working Formulation**

<b>Working Formulation</b>	<b>Kiel</b>
<b>Grau Baixo</b>	<b>Grau Baixo</b>
Linfocítico	Linfocítico
Folicular, Células Pequenas Clivadas	Centrocítico
Folicular, Misto de Células Pequenas e Grandes Células	Centrocítico-Centroblástico
<b>Grau Intermediário</b>	<b>Grau intermediário ou alto</b>
Folicular, Grandes Células	Centroblástico
Difuso, Células Pequenas Clivadas	Imunoblástico
Difuso, Misto de Células Pequenas e Grandes Células	Pequenas Células Blásticas
<b>Alto Grau</b>	<b>Anaplásico</b>
Imunoblástico	
Linfoblástico	
Não clivadas Burkitt	
Miscelânea (compósitos, micosefungóide, histiocítico, plasmocitomaextramedular e inclassificável)	

(Adaptado: SUZANO, 2010)

A classificação de Kiel se baseia primordialmente na distinção fundamental entre as células B e linfomas de células T para depois tipificar e categorizar as células de acordo com suas características morfológicas (GREENLEE et al., 1990).

Dentre as técnicas de classificação imunológica, a imunofenotipagem passou a ter grande relevância prognóstica, após constatar que os linfomas de células T são mais agressivos e com menor expectativa de vida (KIUPEL et al., 1999; PONCE et al., 2003).

A imunofenotipagem consiste em uma aplicação de anticorpos que são reativos com tecido embebido em parafina fixado com formol, que reagem contra as moléculas CD79a, CD20, e CD3 epsilon (proteínas de superfície celular presente nos linfócitos), permitindo classificar os linfomas caninos quando à origem de células linfocitárias em células T ou célula B. A variante mais comum de linfoma canino é linfoma difuso de grandes células B. Linfomas de células T são menos comuns (FOURNEL-FLEURY et al., 2002; PONCE et al., 2003; JUBALA et al., 2005).

Outra classificação comumente aplicada dos linfomas caninos é relacionada à topografia anatômica das massas neoplásicas e, atualmente, apresentada nas formas: multicêntrica, alimentar, mediastínica, extranodal e cutânea (FAN; KITCHEL, 2002; DALECK, 2009; COUTO, 2010).

A forma multicêntrica é a mais comum, representa 84% dos casos, e caracteriza-se pela linfadenopatia generalizada dos nódulos linfáticos superficiais (poplíteo mandibular, pré-escapular e axilar) em até dez vezes do seu tamanho normal, mas também pode haver comprometimento dos linfonodos profundos (DOBSON; GORMAN, 1993; VAIL, 2000; CARDOSO, 2004). Geralmente é de origem de células B em 60% a 70% dos casos, e de origem de células T em 30% a 40% (PONCE et al, 2010). A infiltração neoplásica pode acometer o fígado, baço, as tonsilas e a medula óssea. A hepatoesplenomegalia é considerada um achado comum nesses casos. Caquexia, vômito, desidratação, ascite, poliúria, polidipsia, hipertermia e icterícia são alguns dos sinais clínicos inespecíficos, não sendo suficientes para evidenciar a doença (DOBSON; GORMAN, 1993; MACHICOTE, 2008; LIPP, 2008; DALECK, 2009). Quando ocorre comprometimento do fígado, a icterícia pela hiperbilirrubinemia indireta e ascite pela hipoproteinemia podem estar associadas às alterações respiratórias (WILCOCK; YAGER, 1989; CARDOSO, 2004).

O linfossarcoma alimentar constitui entre 5-7% dos casos, tem comprometimento do trato gastrointestinal, principalmente do estômago e intestino delgado, associado ou não aos linfonodos mesentéricos. Apresenta-se na forma nodular e na forma difusa (WELLMAN, 1996; MacEWEN et al., 2001). Como há um comprometimento da lamina própria e submucosa do intestino delgado na forma difusa, a síndrome da má-absorção pode estar presente e os sinais clínicos mais comuns são esteatorréia e diarreia. Caso a infiltração difusa afete o intestino grosso, poderá ocorrer úlceras na parede intestinal, ocasionando melena (RICHTER, 1992; FIGHERA, 2000). Na apresentação nodular, poderá ocorrer um estreitamento e obstrução parcial do lúmen do intestino. Anorexia, vômito, diarreia e perda de peso são alguns dos sinais inespecíficos que podem estar associados (VAIL, 2000; MacEWEN et al., 2001; CARDOSO, 2004).

A apresentação mediastínica acomete cerca de cinco por cento dos casos e compreende o timo, evidenciando os nódulos mediastinais reativos (BAUER, 1992). Os linfócitos T malignos são comumente encontrados no linfoma mediastínico, devido o

timo ser responsável pela maturação de células T (MacEWEN et al., 2001; VAIL; YONG, 2007; LIPP, 2008). Sinais respiratórios, regurgitação, anorexia, cianose, letargia, poliúria, polidipsia, fraqueza e caquexia evidenciam a forma aguda e rápida evolução do linfoma. Muitas vezes a efusão pleural, compressão dos lobos pulmonares ou síndrome da veia cava podem estar presentes nessa condição (BAUER, 1992; FIGHERA, 2000).

Segundo Couto (2010) os linfomas extranodais são aqueles que podem acometer qualquer tecido do corpo. Entre as diversas apresentações clínicas, as manifestações ocular, nasal, cardíaca, vesical, de sistema nervoso central (SNC) e óssea são algumas classificadas nesta categoria. Os sinais clínicos e achados de exame físico dos linfomas extranodais em cães estão diretamente envolvidos com o órgão acometido e estão sintetizados na tabela 2.

A forma cutânea é pouco comum e corresponde em cerca de 3-8% dos linfomas que acomete os cães e 1% de todos os tumores vistos em cães (MACHICOTE; GONZÁLES, 2008). Este tumor pode apresentar-se de forma primária e localizada ou concomitante a um linfoma disseminado, sendo subclassificado como epiteliotrópico ou não epiteliotrópico (RALFKIAER et al., 2001; FONTAINE et al., 2009).

**Tabela 2 – Sinais Clínicos e Achados de Exame Físicos em Cães com Linfomas Extranodais.**

<b>Órgão envolvido</b>	<b>Apresentação Clínica</b>	<b>Achados Físicos</b>
SNC	Sinais em SNC solitários ou multifocais	Qualquer achado neurológico
Olho	Cegueira, infiltrados, fotofobia	Infiltrados, DR, uveíte, glaucoma
Rim	PU/PD, azotemia, eritrocitose	Renomegalia, formações renais
Pulmão	Tosse, dispneia	Nenhum, alterações radiográficas
Pele	Qualquer lesão primária ou secundária	Qualquer lesão primária ou secundária

*SNC, sistema nervoso central; PU/ PD, poliúria, polidipsia; DR, deslocamento de retina (NELSON & COUTO, 2010)´*

O linfoma epiteliotrópico, ou micose fungóide (MF), é o mais comum dentre a forma cutânea, sendo caracterizada pelo tropismo e infiltração de linfocitária (a maioria composta por células T malignas) na epiderme e estruturas adjacentes. Apresenta

diversos tipos de lesões cutâneas e pode mimetizar uma variedade de dermatites (DALECK, 2009).

Os linfomas cutâneos de células T constituem um grupo heterogêneo de distúrbios geralmente dos linfócitos T periféricos, quando há uma desregulação na divisão e ativação dos linfócitos, com ou sem presença de um estímulo desencadeador (MEHRANY et al., 2003).

A classificação humana da MF é referenciada para uso na medicina veterinária. Usando critérios descritos em humanos, o linfoma epiteliotrópico no cão pode ser dividido em três sub-formas: Micose fungóide clássica, Reticulosepagetóide e Síndrome de Sézary, descritos na tabela 3 (SCOTT, 2001; GROSS et al., 2005, DALECK, 2009).

**Tabela 3 – Caracterização e sinais clínicos dos subtipos de linfomas epiteliotrópicos em cães.**

<b>Tipos de Linfomas Epiteliotrópicos</b>	<b>Caracterização e Sinais Clínicos</b>
Micose Fungóide Clássica	Manchas e placas dérmicas, nódulos solitários e/ou múltiplos, com rápida progressão.
ReticulosePagetóide	Eritoderma esfoliativa com crostas, alopecia, erosões ou ulcerações, sem massas palpáveis; Normalmente acomete junções mucocutâneas.
Síndrome de Sézary	Linfoadenopatia periférica com células tumorais circulantes na circulação periférica; Escamas eritematosas extensas, alopecia e prurido intenso.

(Adaptado: DALECK, 2009)

Os cães são, por vezes, relatados com um histórico médico recente de dermatites crônicas antes do desenvolvimento do linfoma epiteliotrópico (MORRISON, 2001). Santoro et al. (2007) sugeriram uma possível associação entre a dermatite atópica e a micose fungóide. Em seu estudo, a chance de desenvolver o linfoma epiteliotrópico foi doze vezes maior em cães com dermatite atópica. Porém, mais informações são necessárias para esclarecer o papel da inflamação como agente percussor da MF na

espécie canina (MACHICOTE; GONZÁLES, 2008; DALECK, 2009; FONTAINE et al., 2009).

As formas de apresentação do linfoma cutâneo epiteliotrópico ainda podem ser subdivididas clinicamente em: (1) Eritoderma esfoliativa, (2) Localização mucocutânea, (3) Nódulos ou placas solitárias ou múltiplas; ou (4) Doenças ulcerativas da mucosa oral. Porém, às vezes os métodos de categorização histopatológica e clínico da MF não são suficientemente esclarecedores (DALECK, 2009). Ainda, esta deve ser diferenciada do linfoma não-epiteliotrópico (FONTAINE et al., 2009).

O linfoma cutâneo não-epiteliotrópico (LCNH) é a forma cutânea menos frequente nos cães, sendo uma neoplasia maligna originária de células T ou B, normalmente do tipo policlonal. (SEQUEIRA et al., 1999; HARRIS, 2001). Geralmente, discretas placas ou nódulos múltiplos e/ou isolados na derme e subcutâneo podem ser encontrados, das quais podem evidenciar áreas alopecias, úlceras e linfadenopatia local (DALECK, 2009). Normalmente afeta as regiões da face, pescoço, tronco e extremidades, sendo rara sua apresentação em mucosa oral (DALECK, 2009). O LCNH pode ainda apresentar-se na forma vasotrópica e vaso-invasiva [Granulomatose Linfomatóide (Moore et al., 1998; WOOD et al., 2001)] ou intravascular (VANGESSEL et al., 2000), detalhados na tabela 4.

**Tabela 4 – Caracterização histológica do LCNH cutâneo de apresentação (1) Vasotrópica e Vaso-invasivo e (2) Intravascular.**

LCNH Vasotrópico e Vaso-invasivo	LCNH Intravascular cutâneo
Ulcação profunda de epiderme; presença de agregados neoplásicos multinodulares ao redor da derme e hipoderme intactos; Células monomórficas localizadas no interior e entorno da parede dos vasos sanguíneos; Aumento do número de células pleomórficas e grandes arredondadas; Vaso-invasão e necrose fibrinóide da parede vascular.	Multiplicação de linfócitos neoplásicos com ausência de um tumor sólido primário; Massas dérmicas multinodulares na hipoderme, cercado de neovascularização com diversos focos hemorrágicos e necróticos; Massas de finas paredes vasculares, revestidas por células fusiformes robustas; Células redondas e monomórficas;

(Adaptação: DALECK, 2009)

Daleck (2009) caracteriza histologicamente o LCNH clássico pela produção de um tecido neoplásico descapsulado, encontrado na derme e hipoderme, constituído por agregados perivasculares nodulares de células monomórficas, sendo possível localizar a

as estruturas adjacentes e zona dérmica superficial não acometida (zona de Grenz). Ainda, podem ser classificados de acordo com o tamanho das células (pequenas, grandes ou imunoblástico) já descritos anteriormente, sendo as grandes células as mais comuns e de maior atividade mitótica.

## 2.7 DIAGNÓSTICO

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) vem sendo utilizada como ferramenta diagnóstica importante em diversas suspeitas neoplásicas. Em casos que apresente linfadenopatias (uma das principais alterações da síndrome paraneoplásica), esse procedimento propicia uma eficaz distinção entre os desenvolvimentos reacionais benignos e malignos nos nódulos linfáticos (CIVARDI et al., 2001). O linfoma pode ser diagnosticado por meio de exames citológicos ou histopatológicos (CARDOSO, 2004).

A avaliação citológica de amostras de linfoma canino tem alta sensibilidade e especificidade, podendo ser diagnosticado em aproximadamente 90% dos casos (COUTO, 2010). Tanto na identificação morfológica como na imunofenotipagem dos linfomas caninos, há uma forte relação entre os resultados citológicos obtidos pela PAAF e por biopsias (MORTARINO et al., 2010).

Os aspectos citológicos das massas neoplásicas são elementos significativos para a determinação do prognóstico e tratamento (SUZANO, 2010). No entanto, a PAAF apresenta-se como imprópria para produzir amostras adequadas para o diagnóstico em casos de linfoma de células foliculares (MORTARINO et al., 2010).

Deve-se avaliar o possível envolvimento de outros órgãos e sistemas com o surgimento do linfoma. O sistema de estadiamento TNM (tumor, nódulo, metástase) para cães e gatos com o linfoma, descrito na tabela 5, auxilia no diagnóstico clínico do tumor em estágios, mediante aos aspectos clínicos e possível comprometimento de outros órgãos (COUTO, 2010).

O perfil hematológico, bioquímico, urinário, análise de medula, eletrocardiograma, ecocardiograma, radiografia de tórax e ultrassonografia de abdome (procurar metástases), devem ser preconizados para possível avaliação do quadro clínico geral do animal e direcionamento diagnóstico (TESKE, 1994; MACEWEN; YOUNG, 1996; TESKE; HEERDE, 1996).



**Tabela 5 – Sistema de Estadiamento TNM para Cães e Gatos com Linfoma.**

<b>Estágio</b>	<b>Aspectos Clínicos</b>
I	Envolvimento linfonodal solitário
II	Mais de um linfonodo aumentado, mas em um lado do diafragma (cranial ou caudal).
III	Envolvimento linfonodal generalizado
IV	Achados de estágio III, mais hepatomegalia e/ou esplenomegalia. Qualquer um dos achados acima, mais envolvimento de medula óssea ou extranodal.
V	subestágio a: assintomático Subestágio b: doente

(Fonte: COUTO, 2010)

Anormalidades laboratoriais específicas são incomuns nos casos de linfoma canino, exceto quanto à presença de hipercalcemia (em 20% a 40% dos linfomas de células T) e a visualização de linfócitos morfolologicamente anormais na avaliação microscópica de esfregaços sanguíneos, em 10% a 20% dos casos (LURIE et al., 2008).

Nos últimos anos vem ocorrendo considerável avanço na área genética e de investigação da biologia molecular para tipificação das anomalias presentes nos genes do linfoma canino. No auxílio diagnóstico, uma variedade de alterações genéticas já foi identificada e descrita. Avaliação citogenética tem demonstrado que o ganho genético é prevalente em relação à perda genômica, e que várias regiões cromossômicas estão envolvidas. Trinta e dois dos 38 pares autossomos caninos apresentam aberrações no linfoma. Ganhos genéticos nos cromossomos canino 13 e 31, e perda do cromossomo 14, são os mais comuns (THOMAS et al., 2003; FOSMIRE et al., 2007; MORTARINO et al., 2010).

A imunofenotipagem por citometria de fluxo pode ser realizada como ferramenta diagnóstica auxiliar após avaliação citopatológica. Ela permite classificar os linfomas caninos quando à origem de células linfocitárias em células T ou célula B (JUBALA et al., 2005)

## 2.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial dependerá da forma de apresentação do linfoma (VAIL; OGILVIE, 2003), histórico do paciente, avaliação clínica e laboratorial (COUTO, 2010). A tabela 6 lista os principais diagnósticos diferenciais e diversos distúrbios que podem erroneamente ser diagnosticados como linfoma canino (VAIL; YOUNG, 2007; COUTO, 2010).

A linfadenopatia generalizada é o sinal mais comum nos casos de linfoma canino e deve ser diferenciado de outras enfermidades que causam o mesmo sinal clínico (GONÇALVES, 2010). Algumas enfermidades também causadoras de linfadenopatias envolvem agentes virais, fúngicos e bacterianos, infecções por parasitas (*Toxoplasma* e *Leishmania* spp.), riquetsias (envenenamento por salmão, *Ehrlichia* sp.), neoplasias metastáticas, como mastocitoma ou carcinomas e doenças imunomediadas podem provocar alterações nos nódulos linfáticos (GONÇALVES, 2010; VAIL; YOUNG, 2007).

**Tabela 6 – Distúrbios e diagnósticos diferenciais que podem se confundidos com o linfoma canino.**

Forma do linfoma	Possíveis diagnósticos equivocados
Linfoma multicêntrico	Infecções disseminadas; distúrbios imunomediados; metástases em linfonodos; outras neoplasias hematopoiéticas.
Linfoma mediastinal	Doenças infecciosas; outras neoplasias; diversos: (insuficiência cardíaca congestiva, quilotórax, hemotórax).
Linfoma alimentar	Outras neoplasias gastrointestinais; corpo estranho; linfagiectasia; micose sistêmica; ulceração gastrointestinal.
Linfoma extranodal	Variada, dependendo do órgão envolvido.
Linfoma cutâneo	Dermatites; Plasmocitoma cutâneo; Linfocitose cutânea; Leucemia linfocítica crônica com lesões cutâneas; histiocitoma; lúpus eritematoso; tumor venéreo transmissível; histiocitose cutânea;

(Adaptado: COUTO, 2010)

As leucemias linfoides são as neoplasias malignas que atingem tecidos linfoides que mais se assemelham ao linfoma canino, e distinguem-se pela sua origem. Estas têm origem da medula óssea, enquanto o linfoma se origina de linfonodos, baço ou fígado.

A distinção de ambos se faz importante devido aos diferentes prognósticos e resposta terapêutica (COUTO, 2010).

## 2.9 TRATAMENTO

Vários protocolos têm sido utilizados com sucesso na remissão dos linfomas caninos (PROENÇA, 2009). Dentre eles, destacam-se dois principais: (1) quimioterapia de indução, seguida por manutenção (e reindução) ou (2) quimioterapia mais agressiva por um período de tempo finito, onde ao término da qual não se utiliza qualquer quimioterapia de manutenção (COUTO, 2010).

A preferência do protocolo deve obedecer aos critérios de estágio da doença, classificação citopatológica, condições gerais do paciente, presença ou ausência de síndromes paraneoplásicas, relação custo-benefício, tempo-eficácia, grau de toxicidade e às experiências anteriores (DALECK et al., 2009; CÁPUA et al., 2011).

Couto (2010) descreve a primeira abordagem (1) sendo é baseada em um protocolo menos agressivo fundamentado em COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), enquanto a quimioterapia mais agressiva (2) é sistematizada em protocolos do tipo CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), esta última também conhecida como o protocolo de Madison-Wisconsin, com a adição da L-asparaginase (GARRETT et al., 2002).

Os protocolos baseados em COP deve ter seu curso fragmentado em várias etapas ou estratégias: indução da remissão, intensificação, manutenção e reindução da remissão ou resgate. A fase de indução da remissão é com um protocolo quimioterápico relativamente não agressivo de multiagentes, porém, que necessita de monitoramento intenso (FRADE et al., 2008; DALECK et al., 2009; COUTO, 2010).

Couto (2010), adota o protocolo COAP, uma adaptação do protocolo COP, com o acréscimo da citosina arabinosídeo. A duração dessa etapa é de seis a oito semanas. Ocorrendo a remissão completa do linfoma, ou seja, desaparecimento de todas as estruturas neoplásicas, o paciente passa para a etapa seguinte do protocolo, a fase de manutenção.

A fase de manutenção baseia-se no protocolo LMP: Clorambucil, metotrexato, prednisona. A continuidade desta etapa deve ser realizada até que as formações neoplásicas reincidam, e então se inicia a fase de reindução. A fase de reindução assemelha-se à etapa de indução, a qual deve ser preconizada até que ocorra a remissão completa das formações neoplásicas. Caso ocorra uma remissão parcial, deve-se adotar uma fase de intensificação ao protocolo com agentes intensificadores, como o L-asparaginase ou a utilização de agentes de resgate, que são drogas ou rearranjos de drogas que não compõem ao protocolo CHOP, limitando-se a esta condição devido ao alto poder de resistência que as células neoplásicas adquirem ao longo do tratamento (DALECK et al., 2009; CÁPUA et al., 2011).

Os ajustes de protocolo com os agentes MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona) e lomustina, actinomicina D, mitoxantrona são satisfatoriamente empregadas atualmente, com taxa de remissão de até 50% (PROENÇA, 2009).

O alto poder de resistência adquirido no decorrer do tratamento pelas células malignas é uma das principais causas pelos quais a poliquimioterapia é avaliada mais efetiva do que o uso de um agente único quimioterápico no tratamento do linfoma (CÁPUA et al., 2011).

O protocolo CHOP, por sua vez, destaca-se pelo tempo de tratamento determinado e consiste na combinação das drogas ciclofosfamida, doxorrubicina (Hidroxi-daunomicina), vincristina (Oncovin) e prednisona (DALECK et al., 2009; GONÇALVES, 2010).

Ao término da quimioterapia, o paciente é monitorado cuidadosamente, porém, não há aplicação de quimioterapia complementar. Contudo, a chance e a severidade da toxicidade pelos protocolos embasados em CHOP são maiores que os com protocolos baseados em COP. Estudos recentes mostraram que tratamentos baseados no protocolo COP tem um tempo de sobrevida maior do que os que são tratados em CHOP (COUTO, 2010).

Os fármacos antineoplásicos causam diversos efeitos adversos ao organismo. A mielossupressão é uma das principais reações adversas e efeito indesejado ao tratamento, portanto, devem ser preconizados hemogramas completos seriados a cada sessão do tratamento. Aconselha-se que pacientes portadores de neoplasias malignas

que necessitem de tratamento antineoplásico indiquem valores de leucócitos acima de 2.000 $\mu$ L e o mínimo de 70.000 plaquetas/ $\mu$ L em seus exames de rotina. Caso apresentem valores abaixo do recomendado, indica-se a suspensão da quimioterapia e posterior restituição de forma mais branda após novos exames (DALECK et al., 2009; PROENÇA, 2009; VAIL; YOUNG, 2007).

## 2.10 PROGNÓSTICO

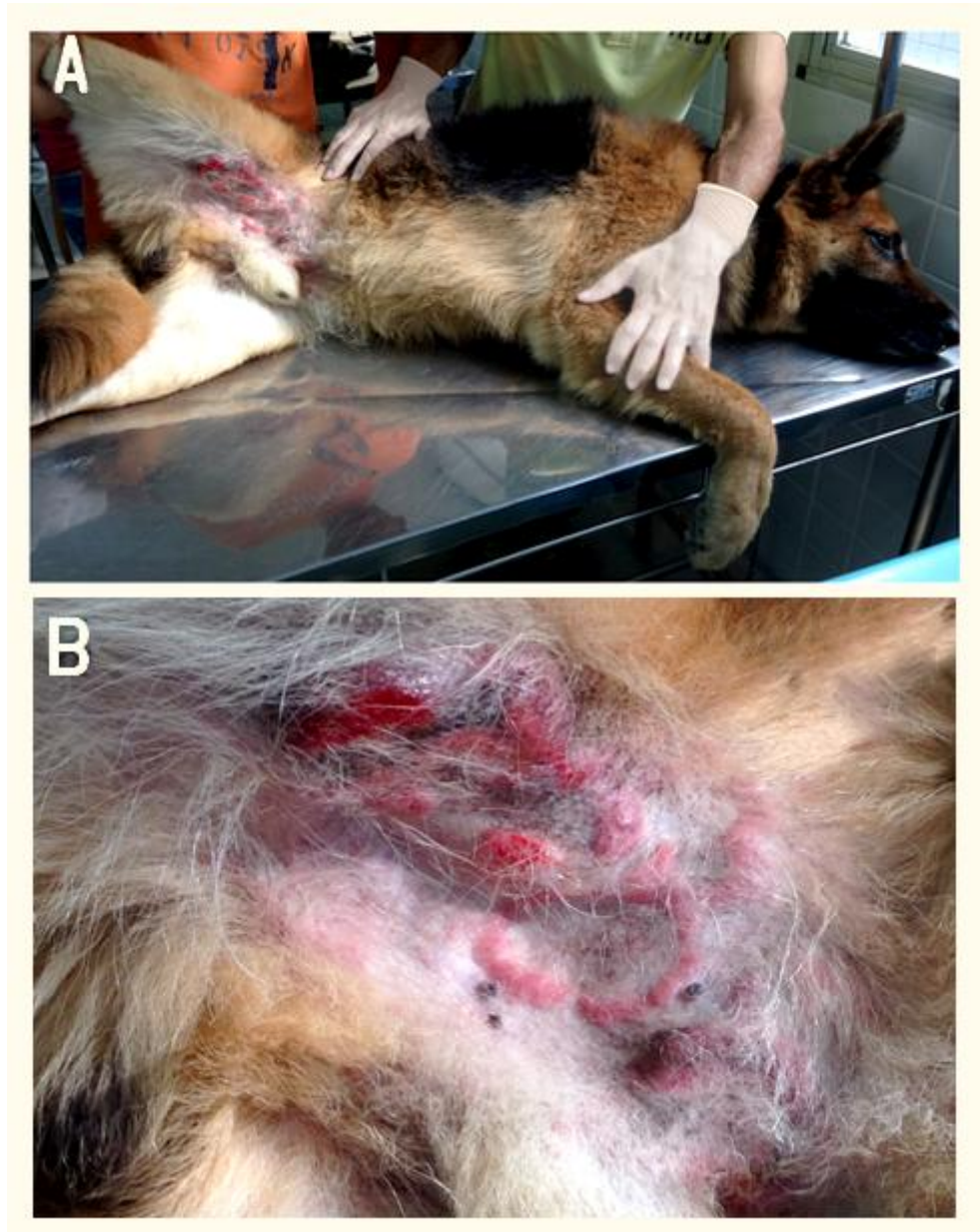
A maioria dos cães tratados com os diversos protocolos quimioterápicos vive em média de 12 a 16 meses após o tratamento, sendo que aproximadamente 20-30% dos cães estão vivos após dois anos de tratamento (COUTO, 2010).

Infelizmente, os diversos sistemas de classificação e estadiamento produzidos para neoplasias em seres humanos são considerados limitados para o prognóstico desta enfermidade na espécie canina(MILNER et al., 1996; DALECK, 2009).

A maior informação prognóstica é que os cães assintomáticos com linfoma possuem melhor prognóstico do que os sintomáticos. Até que um novo sistema seja preconizado, recomenda-se determinar o prognóstico baseado nas condições clínicas gerais do paciente (COUTO, 2010).

### 3. RELATO DE CASO

Um cão, da raça Pastor Alemão, de pelagem característica, com 9 anos de idade, vacinado e vermifugado corretamente, alimentado com ração comercial de qualidade foi levado para consulta no Hospital Veterinário do Centro de Ciências Agrárias (CCA) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), pois, seu procedente, se queixava de um aumento de volume repentino (há 15 dias) na pele do animal, na região do abdome (Fig. 1.A), com perda de apetite, emagrecimento progressivo e desânimo profundo.



**Figura 1:** Cão, Pastor Alemão, 9 anos. Região inguinal apresentando aumento de volume tegumentar de maneira difusa, hiperêmico, de formato “serpentina”.

Na avaliação clínica, observou-se que havia aumento de volume tegumentar de maneira difusa, hiperêmico, de formato “serpentiforme” (Fig. 1.B) em toda região abdominal, incluindo prepúcio e face medial dos membros abdominais (Fig. 2.D), além de toda região cervical e torácica, que estava encoberta pela pelagem, onde, após a tricotomia, observou-se a gravidade e extensão das lesões (Fig. 2E). Além de uma discreta hipocromia de mucosas, demais parâmetros clínicos se encontravam dentro da normalidade.



**Figura 2:** Aspecto macroscópico das lesões cutâneas. Em **A**: local de coleta de fragmento tegumentar encaminhado para biopsia; Em **B**: sutura após coleta do fragmento; As imagens **C**, **D** e **E** demonstram a região cervical, prepucial e torácica após tricotomia, evidenciando a gravidade e extensão das lesões em formato “serpentiformes”. Em **E**: verifica-se a realização da avaliação ultrassonográfica.

Dessa maneira, exames complementares como citologia aspirativa de triagem, biópsia incisional, hemograma, radiografia torácica e ultrassonografia abdominal (Fig. 2F) foram solicitados para melhor avaliação do caso.

Na citologia, foi utilizada a técnica de PAAF por se tratar de um tecido não ulcerado e maciço. Porém, não foi observada nenhuma alteração importante, digno de nota, nas lâminas citológicas avaliadas, sendo indicado, portanto, a biópsia da lesão.

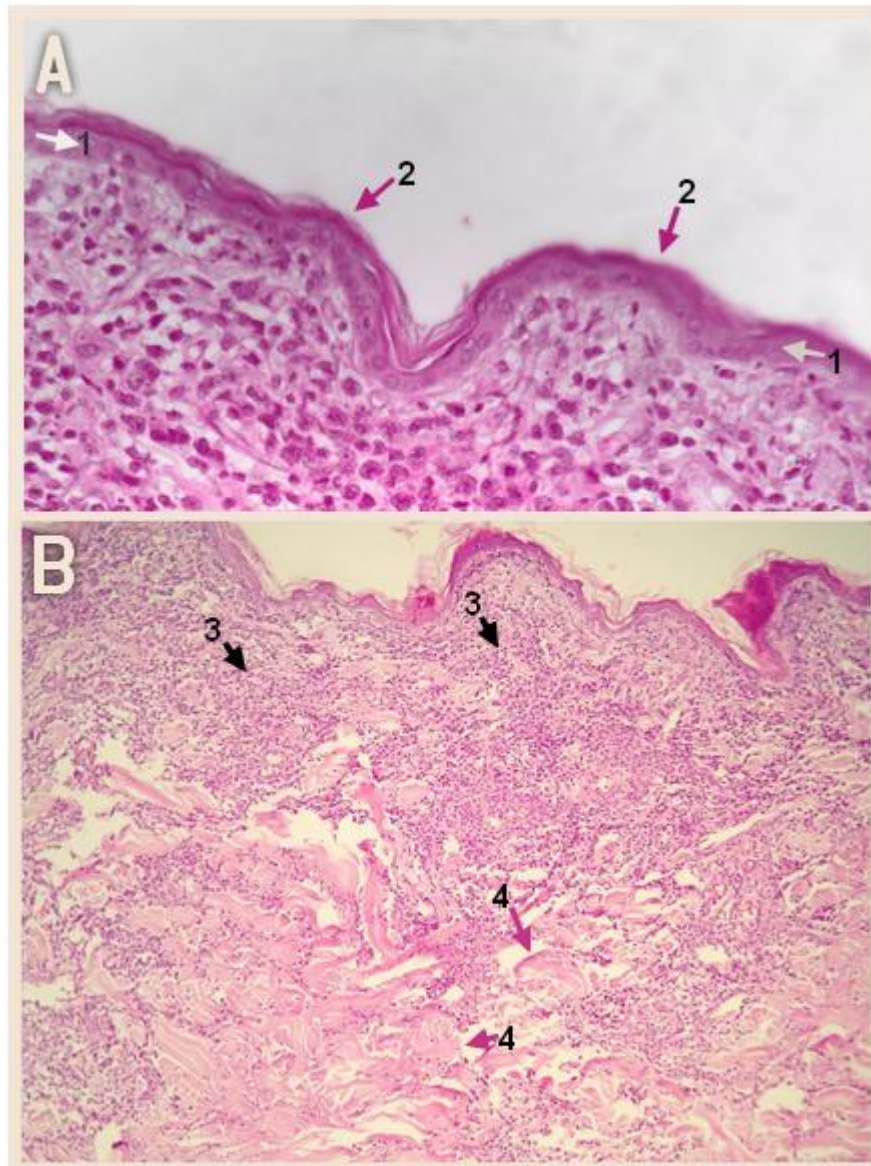
O fragmento de pele coletado pela biópsia incisional da lesão (Fig. 2A e Fig. 2B), foi encaminhado em formol tamponado a 10% para o Laboratório de Patologia Veterinária do CCA da UFPB para avaliação histopatológica pela técnica padrão de inclusão em parafina. Após análise da lâmina, observou grande quantidade de linfócitos atípicos difusos na região dérmica (Fig. 3A), com perda as estruturas dérmicas tais como ausência de folículo piloso e fragmentação das fibras colágenas do tecido conjuntivo (Fig. 3B). Além disso, observou-se epiderme íntegra, formada por células epiteliais em camadas com uma pequena camada de queratina na sua superfície (Fig. 3A). Dessa maneira, de acordo com a classificação histológica dos linfomas preconizada pela OMS, determinou-se a gravidade da neoplasia com a indicação de grande quantidade de figuras de mitose, alto pleomorfismo e cromatina grosseira.

Na ultrassonografia e no exame radiográfico, não foram observadas alterações significativas. Metástases em baço e fígado (principalmente) não foram encontradas e os órgãos abdominais se encontravam dentro da normalidade, com textura e ecogenicidade padrão.

No hemograma, observou-se leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda e anemia leve do tipo macrocítica regenerativa e presença de linfócitos atípicos.

Portanto, após análise dos exames complementares e achados histopatológicos, determinou-se o diagnóstico de linfoma tegumentar não epiteliotrópico, uma neoplasia extremamente rara e de prognóstico reservado. Dessa maneira, um tratamento quimioterápico agressivo foi indicado de acordo com o protocolo quimioterápico de Madison-Wisconsin, porém, devido a gravidade do caso e o avanço da neoplasia, o proprietário decidiu não tratar o animal onde o mesmo teve uma piora do quadro, vindo a óbito em um período de 30 dias.





**Figura 3:** Fotomicrografia histopatológica do fragmento cutâneo. Em **A**: Epiderme íntegra (1) e uma fina camada de queratina (2). Em **B**: Grande quantidade de linfócitos atípicos difusos na região dérmica (3) , com perda das estruturas dérmicas (4).

#### 4. DISCUSSÃO

Rassnick (2010) descreve a pele como sendo o principal local para formação de neoplasmas nos cães e, dentre eles, o linfoma destaca-se por ser o principal tumor hematopoiético que afeta a espécie (GONÇALVES, 2010). A avaliação clínica associada aos exames complementares, principalmente os achados histopatológicos, demonstraram que o presente caso trata-se de um linfoma cutâneo não epiteliotrópico canino, manifestação rara entre os tipos de linfomas na espécie.

O cão, de raça Pastor Alemão de nove anos de idade, encontrava-se no grupo de maior incidência, conforme já descrito por vários autores da literatura especializada (MacEWEN, 2001; RODIGHERI et al., 2007; GAMLEM et al., 2008; DALECK, 2009), apesar da faixa etária ser praticamente unânime entre os autores, alguns estudos não citam a raça Pastor Alemão como uma das predispostas para os linfomas (WELLER et al., 1992; COUTO, 2010), em contrapartida, apontam as raças Boxer, Basset Hound, Rottweiler, Cocker Spaniel, São Bernardo, Scottish Terrier, Airedale Terrier, Bulldogue Inglês e Golden Retriever como as que apresentam maior risco.

O caso foi relatado como sendo de rápido aparecimento (15 dias) e progressão, corroborando com os estudos de Tomas et al. (2011), que destacam que esse tipo de neoplasia, de causa multifatorial e etiologia desconhecida, tem um aparecimento espontâneo e rápida evolução. A presença de placas ou nódulos múltiplos e áreas alopecias, úlceras e linfadenopatias, afetando as regiões do pescoço, tronco e extremidades, também visualizados no exame físico foi descrito por Daleck (2009).

Os achados histopatológicos, ao realizarem a análise das lâminas histológicas, constatarem-se aspectos pariformes a de outros LCNH já relatados na literatura especializada (SEQUEIRA et al., 1999; CARDOSO et al., 2004; LIPP, 2008; SUZANO et al., 2010; PONCE et al., 2010; FRADE, 2014;). Os aspectos microscópicos apresentam-se como essenciais para a diferenciação das formas de apresentação do linfoma cutâneo epiteliotrópico, uns dos principais diagnósticos diferenciais. Dentre elas, a Reticulose Pagetóide diferencia-se clinicamente por apresentar-se sem massas palpáveis. Tanto a MF como o LCNH, ao exame físico, pode apresentar-se com machas e placas dérmicas, nódulos solitários e/ou múltiplos, com rápida progressão. A diferenciação das manifestações do linfoma cutâneo epiteliotrópico do LCNH só é conclusiva no exame histopatológico, onde, a chave para o diagnóstico do linfoma

epiteliotrópico resume-se à identificação de células neoplásicas com tropismo ao epitélio dérmico ou de mucosas e estruturas anexas (DALECK, 2009).

Além dos linfomas cutâneos epiteliotrópicos, outros tumores cutâneos de origem linfocíticas devem ser diferenciados. Contudo, as diferenças clínicas e histológicas nem sempre são evidentes. Na revisão de Daleck (2009), importantes diagnósticos diferenciais a serem considerados para o linfoma não epiteliotrópico, assim como para as demais manifestações neoplásicas, devem incluir o plasmocitoma cutâneo, histiocitomas, a linfocitose cutânea e leucemia linfocítica. Os linfomas cutâneos não epiteliotrópicos destina-se a ser formado por células mais arredondadas e homogêneas que o plasmocitoma cutâneo, que apresenta uma anisocariose de anisociose significativa. Destinto do que foi visto no caso relatado de LCNH, células tumorais intraepidérmicas podem ser visualizadas nos casos de histiocitomas. Já a linfocitose cutânea pode ser indistinguível histologicamente dos linfomas cutâneos, porém, clinicamente apresenta-se com um comportamento benigno, auto limitante, de lenta evolução e com regressão espontânea, contrário ao caso relatado e aos achados clínicos de estudos morfológicos realizados das células LCNH caninos, onde destaca-se a raridade dos linfomas de baixo grau de malignidade (TASKE, 1994, 1994b; FOURNEL-FLEURY, 2002; MILITO, 2002). A leucemia linfocítica com envolvimento cutâneo difere-se pelo fato do LCNH ter infiltrado linfocítico neoplásico mais difuso, com variável quantidade de células tumorais na corrente linfática.

Suzano (2010) afirma que o diagnóstico presuntivo do LCNH pode ser realizado em combinação com o histórico do animal, a idade, a raça, sinais clínicos observados e os resultados obtidos dos exames complementares. Entretanto, só pode ser estabelecido o diagnóstico definitivo através da análise histopatológica, realizada através da biópsia, conforme realizado no relato em questão. Porém, para diferenciar a origem do LCNH entre linfócitos T e B, seria necessária a avaliação imunohistoquímica (JUBALA et al., 2005).

As amostras analisadas através da técnica de PAAF não apresentou resultados satisfatórios para o LCNH, sendo considerado apenas como um teste de triagem. Diferente do que é descrito por Civardi et al. (2001) e Couto (2010), que apontam este método como sendo de alta sensibilidade e especificidade diagnóstica.

As anormalidades laboratoriais específicas são incomuns nos casos de linfoma canino, sendo classificados como achados secundários as alterações fisiopatológicas causadas pela neoplasia, devendo ser considerada a variação individual de cada animal (LURIE et al., 2008). Portanto, a leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda e anemia leve do tipo macrocítica regenerativa e presença de linfócitos atípicos observados no hemograma devem ser considerados achados não-patognomônicos e inespecíficos. Porém, Cápuia et al. (2011) ressaltaram que as condições gerais do paciente, associado ao estágio da doença, presença ou ausência de síndromes paraneoplásicas, entre quaisquer outros achados de exames complementares, são informações de importância elevada para determinação e adequação do protocolo a ser preconizado para melhorar a sobrevida do animal.

A ausência de metástases na avaliação ultrassonográfica corrobora com os estudos de Ralfkiaer et al. (2001) e Fontaine et al. (2009), nos quais afirmam que este tumor pode apresentar-se de forma primária com nódulos múltiplos ou únicos. Daleck (2009) e Fontaine et al. (2009) completaram que metástases e micrometástases pulmonares são comuns nesses casos, não visualizados nos exames de imagem realizados. Simon (2003) considerou a avaliação ultrassonográfica como insuficiente para detecção de micrometástases.

Jubala et al. (2005) destaca a imunofenotipagem como ferramenta importante para determinação da origem celular desta manifestação neoplásica entre linfócitos T e B, sendo de grande valia na determinação do prognóstico e para um tratamento mais preciso. Quanto ao tratamento, inúmeros protocolos podem ser preconizados. Couto (2010) ressalta que sua escolha vai depender da avaliação clínica do paciente e severidade do tumor, ficando a critério do médico veterinário a decisão de melhor protocolo. Porém pelo avançado quadro do caso e grau de agressividade dos tratamentos quimioterápicos considerados, o proprietário optou pela não realização do tratamento, com o animal vindo a óbito em sequência.

## **5. CONCLUSÃO**

Apesar de raro, o linfoma cutâneo não epiteliotrópico é uma enfermidade neoplásica cutânea importante, pois possui prognóstico reservado, evolução rápida e se apresenta bastante agressivo, como foi observado no caso relatado. Apesar da característica macroscópica patognomônica, um diagnóstico definitivo do linfoma cutâneo só é realizado através da avaliação histopatológica, para melhor caracterização e realização do diagnóstico diferencial. O diagnóstico precoce da neoplasia é de grande importância no prognóstico e no sucesso do tratamento.

## REFERÊNCIAS

- BAUER, T. Moléstias mediastínicas, pleurais e extrapleurais. In: ETTINGER, S.J. **Tratado de medicina interna veterinária**. 3.ed. São Paulo : Manole, 1992. 2557p.
- BREEN, M.; MODIANO, J. F.; Evolutionarily conserved cytogenetic changes in hematological malignancies of dogs and humans—man and his best friend share more than companionship. **Chromosome Research** v. 16, p.145-154, 2008.
- CARDOSO, M. J. L.; MACHADO, L. H. A.; MOUTINHO, F. Q.; PADOVANI, C. R. Sinais clínicos do linfoma canino. **Archives of Veterinary Science**. v. 9, n. 2, p. 19-24, 2004.
- CHUN, R. Canine lymphoma: managing without maintenance chemotherapy. **The North American Veterinary Conference**. In: North American Veterinary Conference; v.1. Small animal and exotics: alternative medicine, ophthalmology; Orlando, Florida, p. 764-767, 2006.
- CIVARDI, G.; VALISSA, D.; BERTE, R.; GIORGIO, A.; FELICE, C.; CAREMANI, M.; CATURELLI, E.; POMPILI, M.; DE SIO, I.; BUSCARINI, E.; CAVANNA L.; Ultrasound-guided fine needle biopsy of the spleen: High clinical efficacy and low risk in a multicenter Italian study. **American Journal of Hematology**, v. 67, n. 2, p. 93-99, 2001.
- COLVILLE, J.; Sangue, Linfa e Imunidade. In: COLVILLE, T; BASSERT, J. M.; **Anatomia e Fisiologia Clínica para Medicina Veterinária**. 2ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2010. p. 240-247.
- COUTO, C.G. Linfoma no cão e no gato. In: NELSON, R.W; C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, cap. 80. p. 1177-1188.
- CURIEL, J. M. A. S.; MCCAWE, D. L.; TURK, M. A. M.; SCHMIDT, D. A. Multiple mucocutaneous lymphosarcoma in dog. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 29, n. 12, p. 1001-1002, 1998.
- DALECK, C. R.; Linfomas. In: DALECK, C.R; DE NARDI, A.B; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009, cap. 31. p. 481-502.
- DHALIWAL, R. S./ KIITHELL, B. E.; MESSICK, J. B. Canine Lymphosarcoma: Clinical Features. **Small Animal/Exotics**, v. 25, n 8, Compendium August 2003, p.57-583.
- DOBSON, J.; MORRIS, J.; Small animal oncology. Oxford, **Blackwell Science Ltd**, 2001. v.1 293p
- DOBSON, J. M.; GORMAN, N. T. Canine multicentric lymphoma 1: clinico-pathological of the diseases. **Journal of Small Animal Practice**, London, v.34, n. 12, p.594-598, 1993.

FAN, T. M., KITCHELL, B. E. An update on diagnosing and treating canine lymphosarcoma. **Vet Med.** 2002. v. 97, p. 58–67.

FIGHERA, R. A. Linfoma. In. **Leucemia em medicina veterinária**. Santa Maria: FIGHERA, R. A., 2000. 47p. cap. 6. p.32-38.

FONTAINE J.; BOVENS, C.; BETTENAY, S.; MUELLER, R. S. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. The Authors. **Journal compilation. Blackwell Publishing Ltd**, 2009. v. 7, n. 1, p. 1-14

FOSMIRE, S.P.; THOMAS, R.; JUBALA, C. M.; Inactivation of the p16 cyclin-dependent kinase inhibitor in high-grade canine non-Hodgkin's T-cell lymphoma. **Vet. Pathol**, 2007. v. 44, p. 467-478.

FOURNEL-FLEURY C, MAGNOL JP, BRICAIRE P, MARCHAL T, CHABANNE L, DELVERDIER A, BRYON PA, FELMAN P: Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas. Comparison with human non-Hodgkin's lymphomas. **J Comp Pathol.** v.117, p. 35–39, 1997.

FOURNEL-FLEURY, C. *et al.*; Canine T-cell Lymphoma: a morphological, immunological, and clinical study of 46 new cases. **Vet. Pathol.** v. 32, p. 92-109, 2002.

FOURNEL-FLEURY, C.; PONCE, F.; FELMAN, P.; et al. Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological, and clinical study of 46 new cases. **Vet. Pathol.** v. 39, p.92-109, 2002.

FRADE, C.S. **Linfoma em pequenos animais**. Universidade Castelo Branco. São José do Rio Preto, 2008. Disponível em: <<http://www.qualittas.com.br>>. Acesso em: 23 out 2014.

GAMLEM, H.; NORDSTOGA, K.; GLATTRE, E.; Canine neoplasia—introductory paper. **APMIS Suppl**, v. 125, p. 41-54, 2008.

GARRETT, L. D. et al. Evaluation of a 6-month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.16, n.6, p.704-709, 2002.

GONÇALVES, C.I.E. **Estudo dos efeitos dos fármacos anti-neoplásicos em cães com linfoma e osteossarcoma. Dissertação (mestrado integrado em medicina veterinária)** – Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro: Vila Real, 2010.

GREENLEE PG, FILIPPA DA, QUIMBY F, PATNAIK AK, CALVANO SE, MATUS RE, KIMMEL M, HURVITZ AI: Lymphomas in dogs. A morphologic, immunologic and clinical study. **Cancer**, v. 66, p.480–490, 1990.

GROSS, T. L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E. J.; AFFOLTER, V. K.; Skin Diseases of the Dog and Cat, Clinical and Histopathologic Diagnosis . 2ª ed., Oxford, **Blackwell Science**, 2005. 925p.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E.; A Microcirculação e o Sistema Linfático: Troca de Líquido no Capilar, Líquido Intersticial e Fluxo da Linfa. In: **Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A, 2000. p. 161-164.

HARRIS, N. L. Mature B cell neoplasms: Introduction. In: **Pathology and Genetics: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**, v. 13, n. 3, p. 490-491, 2001.

JUBALA, C.M.; WOJCIESZYN, J. W.; VALLI VE.; et al. CD20 expression in normal canine B cells and in canine non-Hodgkin lymphoma. **Vet. Pathol**, v. 42, n. 4, p. 468-476, 2005.

KIUEP, M.; TESKE, E.; BOSTOCK, D.; Prognostic factors for treated canine malignant lymphoma. **Veterinary Pathology**, v. 36, n. 4, p. 292-300, 1999.

KLUMB, C.E. Biologia e Patogênese dos Linfomas não Hodgkin de origem B na infância: uma revisão. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 47, n. 3, p. 291-01, 2001.

LENNERT K, MOHRI N, STEIN H, KAISERLING E, MÜLLER-HERMELINK HK: Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease. In: **Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie**. Springer, Berlin, Heidelberg, Germany, 1978, p. 1-833.

LIPP, V. B. **Monografia: Linfossarcoma em cães**. Porto Alegre: UFRGS, Faculdade de Medicina Veterinária, 2008.

LURIE, D. M.; MILNER, R. J.; SUTER, S. E.; et al. Immunophenotypic and cytomorphologic subclassification of T-cell lymphoma in the boxer breed. **Vet Immunol Immunopathol**, v.1 4ed. 2008. 586p.

MacEWEN, E. G.; YOUNG, K. M.; VAIL, D. M. Canine lymphoma and lymphoid leucemias. In WITHROW, S. J.; MacEWEN, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. 3ªed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001. p. 558-590.

MACHICOTE, G.; GONZÁLES, J. L. Linfoma cutâneo. **Clinica Veterinária de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Belo Horizonte, v. 59, n.5, p.1330-1332, 2007.

MEHRANY, K; AZHARY, R.; BOUWHUIS, S.A.; PITTELKOW, M. R.; Cutaneous T-cell lymphoma and atopy: is there an association? **British Journal of Dermatology**, v. 143, n. 5, p. 1013-1017, 2003.

MILITO, C. B.; MORAIS, J. C.; NUCCI, M.; PULCHERI, W.; SPECTOR, N.; Classificação dos linfomas não-hodgkin: estudo morfológico e imunoistoquímico de 145 casos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v. 38, n.4, p. 315-324, 2002.

MILNER, R. J.; PEARSON, J.; NESBIT, J. W; CLOSE, P. Immunophenotypic classification of canine malignant lymphoma on formalin-fixed paraffin wax-embedded tissue by means of CD3 and CD79a cell markers. **Onderstepoort Journal of Veterinary Research**, v. 63, n. 4, p. 309-313, 1996.



MORRISON W. B.; Cancer in **Dogs and Cats, Medical and Surgical Management**. 2º ed., Jackson, WY, Teton New Media, 2001. 782p.

MORTARINO, M.; GIOIA, G.; GELAIN, M. E.; et al. Identification of suitable endogenous controls and differentially expressed microRNAs. in **canine** fresh-frozen and FFPE lymphoma samples. **Leuk Res**, v. 34, n. 8, p. 1070-7, 2010.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project: National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. **Cancer**, v. 49, n.10, p. 2112–2135, 1982.

PASTOR M.; CHALVET-MONFRAY K.; MARCHAL T.; KECK G.; MAGNOL JP.; FOURNEL-FLEURY C.; PONCE F.; Genetic and environmental risk indicators in canine non-Hodgkin's lymphomas: breed associations and geographic distribution of 608 cases diagnosed throughout France over 1 year. **Journal Veterinary Internal Medicine**. v. 23, n.2, p. 301-310, 2009.

PONCE, F.; MAGNOL, J. P.; MARCHAL, T.; High-grade canine T-cell lymphoma/leukemia with plasmacytoid morphology: a clinical pathological study of nine cases. **J Vet Diagn Invest**, v. 15, n. 4, p.330-7, 2003.

PONCE, F.; MARCHAL, T.; MAGNOL, J. P.; *et al.* A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. **Vet Pathol**, v. 47, n. 3, p. 414-433, 2010.

RALFKIAER, E., Muller-Hermelink, H.K & Jaffe, E.S. Peripheral T cell lymphoma, unspecified. In: **Pathology and Genetics: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues** (eds E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein & J.W. Vardiman), p. 227-9. IARC Press, Lyon, 2001.

RAMIS, R.; VIDAL, E.; GARCÍA-PÉREZ, J.; LOPEZ, V.; ARAGONÉS, N.; PÉREZ-GÓMEZ, B.; PPOLLÁN, M.; LÓPEZ-ABENTE, G.; Study of non Hodgkin's lymphoma mortality associated with industrial pollution in Spain, using Poisson models. **BMC Public Health**. v. 9, n. 26, p. 1472-2458, 2009.

RAPPAPORT H: Tumors of the haematopoietic system. In: Atlas of Tumor Pathology, Section 3, fasc. 8, p. 442. **Armed Forces Inst Pathol**, Washington, DC, 1966. p. 444

RASSNICK, K.M.; Tumors of the skin. In ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; **Text book of veterinary internal medicine** v. 2, 7ed, p. 2163-2169. Missouri: Saunders Elsevier, 2010. 2208p.

REZENDE, B.C.G. **Estudo da resistência a múltiplas drogas no linfoma canino. 2005. Dissertação (mestre em medicina veterinária)** – Departamento clínica médica, Faculdade de medicina veterinária e zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo: SP. Disponível em: <<http://teses.usp.br>>. Acesso em: 11 nov 2014. 121p.

RODIGHERI, S. M.; FARIAS, M. R.; WERNER, J.; MACEDO, T. R.; OSTROWSKI, M. A. B. Síndrome de Sézary em cadela. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Belo Horizonte, v. 59, n.5, p.1330-1332, 2007.

RODRIGUES, S. C. F.; Anatomia aplicada do sistema linfático. In: PITTA, G.B.B.; CASTRO, A. A.; BURIHAN, E; **Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado**. Maceió: UNCISAL/ECMAL & LAVA; 2003. Disponível em: <<http://www.lava.med.br/livro>> Acessado em: 11 nov 2014.

SAFRAN, N.; PERK, K.; EYAL, O. Isolation of a novel retrovirus isolate from a leukaemic dog. **Res Vet Sci** v. 52, v. 2, p. 250-5, 1992.

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E.; **Dermatologia de pequenos animais**. São Paulo: Interlivros, 1995. 1130 p.

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E.; **Small Animal Dermatology**. 6ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. 1520p.

SEQUEIRA, J. L.; FRANCO, M.; BANDARRA, E. P.; FIGUEIREDO, L. M. A.; ROCHA, N. S. Características Anatomoclínicas dos Linfomas Caninos na região de Botucatu I SP. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 51, n. 3, p. 245-249, 1999.

SHERDING, R.G.; **Manual Saunders, Clínica de Pequenos Animais**, São Paulo: Roca, 1998. 2072p.

SIMON, R.; MIRLACHER, M.; SAUTER, G.; Tissue microarrays in cancer diagnosis. **Expert Rev Mol Diagn**. v. 3, n. 4, p. 421-430, 2003.

STAGNARO, E.; RAMAZZOTTI, V.; CROSIGNANI, P.; FONTANA, A.; MASALA, G.; MILIGI, L.; NANNI, O.; NERI, M.; RODELLA, S.; COSTANTINI, A.S.; TUMINO, R.; VIGANÒ, C.; VINDIGNI, C.; Smoking and hematolymphopoietic malignancies. **Cancer Causes Control**. v.12, n. 4, p. 325-334, 2001.

STAGNARO, E.; TUMINO, R.; PARODI, S.; CROSIGNANI, P.; FONTANA, A.; MASALA, G.; MILIGI, L.; NANNI O.; RAMAZZOTTI, V.; RODELLA, S.; SENOIRI.; COSTANTINI, A.; VIGANO, C.; VINDIGNI, C.; VINEIS, P.; Non hodgkin's lymphoma and type of tobacco smoke. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention**. v. 13, n. 3, p. 431-437, 2004.

SUZANO, S. M. C.; SEQUEIRA, J. L.; ROCHA, N. S.; PESSOA, A. W. P.; Classificação citológica dos linfomas caninos. **Braz. J. vet. Anim. Sci.**, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 47-54, 2010.

TESKE E, WISMAN P, MOOREPF, VAN HEERDE P: Histologic classification and immuno-phenotyping of canine non-Hodgkin's lymphomas: unexpected high frequency of T cell lymphomas with B cell morphology. **ExpHaematol**, v. 22, n. 12, p. 1179–1187, 1994b.

TESKE E: Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hondgkin's lymphomas. **Vet Quat**, v. 4, n.16, p. 209–219, 1994.

THOMAS, R.; SMITH, K. C.; OSTRANDER, E. A.; *et al.* Chromosome aberrations in canine multicentric lymphomas detected with comparative genomic hybridisation and a panel of single locus probes. **Br J Cancer**, v. 89, n. 8, p. 1530-1537, 2003.

THOMAS, R.; SMITH, K.C.; GOULD, R.; GOWER, S.M.; BINNS, M.M.; BREEN, M. Molecular cytogenetic analysis of a novel high-grade canine Tlymphoblastic lymphoma demonstrating co-expression of CD3 and CD79a cell markers. **Chromossome Research**, v.9, n. 8, p. 649-657, 2001.

THOMAS, R.; SMITH, K.C.; OSTRANDER, E.A.; GALIBERT, F.; BREEN, M. Chromosome aberrations in canine multicentric lymphomas detected with comparative genomic hybridisation and a panel of single locus probes. **British Journal Cancer**. v. 89, n. 8, p. 1530-1537, 2003.

TRAPP, S.M.; IACUZIO, A.I.; BARCA JUNIOR, F.A.; KEMPER, B.; SILVA, L.C.; OKANO, W.; TANAKA, N.M.; GRECCO, F.C.A.R.; CUNHA FILHO, L.F.C.; STERZA, F.A.M.; Causas de óbito e razões para eutanásia em uma população hospitalar de cães e gatos. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v. 47, n. 5, p. 395-402, 2010.

VAIL, D. M.; OGILVIE, G. K. Neoplasias linfoides. In: SHERDING, B. **Clinica de Pequenos Animais**. Ed. Roca, 1998, p. 218-222.

VAIL, D. M; YOUNG, K.M. Hematopoietic Tumors. In: WITHROW, S.J; VAIL, D.M. **Small Animal Clinical Oncology**. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER, 2007. p. 699-722.

VAIL,D.M; OGILVIE,G.K; Neoplasias linfóides. In: BIRCHARD,S.J.; SHERDING,R.G., Manual Saunders, **Clínica de Pequenos Animais**, 2ª ed., ROCA, 2003. p. 227-233.

VIEL, J. F.; FLORENT, N.; DECONINCK, E.; FOCANT, J. F.; DEPAUW, E.; CAHN, J. Y.; Increased risk of non Hodgkin lymphoma and serum organochlorine concentrations among neighbors of a municipal solid waste incinerator. **Environmental Internacional**. v. 37, n. 2, p. 449-453, 2011.

WELLER, R. E.; HOLMBERG, C. A.; THEILEN G. H. et al; Canine lymphosarcoma and hypercalcaemia: clinical, laboratory and pathologic evaluation of twenty-four cases. **Journal of Small Animal Practice**, London, v. 33, n. 12, p. 590-596, 1992.

WELLMAN, M.L. Neoplasia hematopoética e linfóide. In: BOJRAB, M.J. **Mecanismos da moléstia na cirurgia dos pequenos animais**. 2.ed. São Paulo : Manole, 1996, 1445p. Cap.92. p.737-749.

WILCOCK, B.P., YAGER, J.A. The behavior of epidermotropic lymphoma in 25 dogs. **Can Vet J**, v.30, p.754-756, 1989.

WITHROW, S.J. Why worry about cancer in pets? Introduction. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. 4ed. Philadelphia: Saunders, 2007. p.15-17.